AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN IN DER COLCHICINREIHE

ÜBER DIE WIRKUNG EINIGER COLCHICINDERIVATE. — DER KAPILLARGIFTMECHANISMUS DER COLCHICINWIRKUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT

VON

DR. PHIL. HANS LIPPS

AUS PIRNA

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1920

Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 85. Band, 5/6. Heft

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN IN DER COLCHICINREIHE

ÜBER DIE WIRKUNG EINIGER COLCHICINDERIVATE. — DER KAPILLARGIFTMECHANISMUS DER COLCHICINWIRKUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VORGELEGT

VON

DR. PHIL. HANS LIPPS

AUS PIRNA

LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1920

Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 85. Band, 5/6. Heft

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 15. Juli 1919

Referent: Prof. Dr. Loewe
Korreferent: Prof. Dr. Heubner

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Über die Wirkung einiger Colchicinderivate.

Der Kapillargiftmechanismus der Colchicinwirkung.

Von

Dr. phil. **Hans Lipps.**

Die therapeutische Brauchbarkeit des Colchicins bei der Gicht ist noch unerklärt. Seine greifbarste Wirkung am Säugetier ist die am Darm. Sie wurde im letzten Jahrzehnt insbesondere von Führer (2, 3, 4) untersucht. Durch Versuche am isolierten und am in situ geprüften Darm konnte er die Deutungen der Darmwirkungen des Colchicins, die Roßbach (11), Jacobj (6), Paschkis (10), Dixon und Malden (1) gegeben hatten, richtigstellen und per exclusionem wahrscheinlich machen, daß es sich um den Mechanismus einer resorptiven Kapillarlähmung handele.

Ein zweiter Weg bei der Behandlung des Colchicinproblems ist die Beschäftigung mit seinen Derivaten. Auch da hat zuletzt Führer eine Reihe von Umwandlungsprodukten, die Windaus bei der Aufklärung der chemischen Konstitution des Colchicins erhalten hatte, auf ihre Wirkung an Frosch und Katze untersucht und einen Einblick in die Bedeutung der vorgenommenen chemischen Veränderungen des Colchicinmoleküls für die Wirkung eröffnet.

Durch fortgesetzte Bearbeitung der Frage der chemischen Struktur gewann Herr Prof. Windaus inzwischen weitere Colchicinderivate,

die er dem hiesigen Institut freundlichst zur pharmakologischen Prüfung überließ. Diese stellte ich auf Anregung von Herrn Prof. Loewe in den Mittelpunkt meiner Untersuchungen.

Die Windausschen Untersuchungen haben bis auf kleinere Einzelfragen den chemischen Bau des Colchicinmoleküls aufgeklärt. Sie führen zu zwei Reihen von Umwandlungsprodukten des Colchicins. In der Darstellung dieser chemischen Grundlagen meiner Versuche kann ich mich in vielen Punkten auf die Ausführungen Führers beziehen. Für das Verständnis der beiden Reihen von Derivaten kann von der Phenanthrennatur des Colchicins ausgegangen werden. Die eine Reihe von Derivaten hat nur Veränderungen an der Azetylaminogruppe des Ringes II bzw. an der Enolmethoxylgruppe des Ringes III aufzuweisen[1]). Die Glieder dieser Reihe sind die folgenden:

Reihe I.

$$(C_{18}H_{15}O_4)\begin{cases} -\,NHCOCH_3 \\ =\,CHOCH_3 \end{cases} = \text{Colchicin}$$

$$(C_{18}H_{15}O_4)\begin{cases} -\,NHCOCH_3 \\ =\,CHOH \end{cases} = \text{Colchicëin}$$

$$(C_{18}H_{15}O_4)\begin{cases} -\,NH_2 \\ =\,CHOH \end{cases} = \text{Trimethylcolchicinsäure}$$

$$(C_{18}H_{15}O_4)\begin{cases} -\,NH_2 \\ =\,CHOCH_3 \end{cases} = \text{Trimethylcolchicinsäuremethylester}$$

$$(C_{18}H_{15}O_4)\begin{cases} -\,NHCOCH_3 \\ =\,CHNH_2 \end{cases} = \text{Colchicëinamid}$$

Die zweite Reihe wird von einer wesentlich stärkeren Abbaustufe des Colchicins abgeleitet, dem Jodazetylcolchinol. Es stellt bereits ein wesentlich einfacheres Phenanthrenderivat dar (Trimethoxylazetylamino-jod-oxy-methyl-phenanthren), in welchem nur noch die Reihenfolge einzelner Substitutionen am Ring der letzten Aufklärung bedarf. Von dieser Reihe hat Windaus folgende Glieder gewonnen:

1) Wobei als Ring I der die drei Methoxylgruppen tragende bezeichnet werden soll.

Reihe II.

$$(C_{18}H_{15}O_3)\begin{cases} -\,NHCOCH_3 \\ -\,OH \\ -\,J \end{cases} = \text{N-azetyl-jod-colchinol}$$

$$(C_{18}H_{15}O_3)\begin{cases} -\,NHCOCH_3 \\ -\,OH \\ -\,H \end{cases} = \text{N-azetyl-colchinol}$$

$$(C_{18}H_{15}O_3)\begin{cases} -\,NHCOCH_3 \\ -\,OCH_3 \\ -\,H \end{cases} = \text{N-azetyl-colchinol-methyläther}$$

$$(C_{18}H_{15}O_3)\begin{cases} -\,NH_2 \\ -\,OH \\ -\,H \end{cases} = \text{Colchinol}$$

$$(C_{18}H_{15}O_3)\begin{cases} -\,NH_2 \\ -\,OCH_3 \\ -\,H \end{cases} = \text{Colchinol-methyläther}$$

Die vier ersten Glieder der ersten Reihe hat bereits Fühner untersucht. Die vierte Substanz der zweiten Reihe wurde wegen ihrer leichten Veränderlichkeit von der pharmakologischen Prüfung ausgenommen. Alle übrigen neuen Substanzen, von denen Rüssemeyer (12) im hiesigen Institut das Colchicëinamid und das N-azetylcolchinol in einigen Richtungen untersucht hatte, habe ich am Frosch und an der Katze untersucht.

A. Versuche am Frosch.

Für das Colchicëinamid und das Methylcolchinol ist die tödliche Dosis am Frosch bereits von Rüssemeyer geprüft worden. Er fand sie für das Colchicëinamid bei etwa 0,16 mg, für den N-azetylcolchinoläther bei 0,32 mg pro 1 g Froschgewicht. Ich wiederholte diese Dosierungsbestimmungen an Eskulenten und beobachtete dabei erneut die von Rüssemeyer einer näheren Analyse unterzogenen Symptome, die sich aus den folgenden Versuchsbeispielen ergeben:

Versuch 21.

Zimmertemperatur 8—10° C.

6. XII. 1918. 50 g schwere Eskulente bekommt

3^{5} Uhr p. m. 25 mg Colchicëinamid = 0,5 mg auf 1 g.

3^{30} Uhr p. m. Schlaffe Lähmung. Auf den Rücken gelegt, richtet sich der Frosch nur mühsam wieder auf. Versucht auf Berührungsreize zu reagieren, was unvollkommen gelingt. Auf Nackenstreichen hin kriecht

das Tier langsam in sich zusammen und bleibt mit fast spitz gekrümmtem Rücken sitzen. Krebsartige Abwehrbewegungen.

7. XII. 1918. 10^{30} Uhr a. m. Spastisches Spreizen und Beugen der Zehen; die Hinterfüße stehen auf der Kante. Der Frosch sucht auf Berührung krebsartig auszuweichen.

4 Uhr p. m. Die Hinterbeine bis zum rechten Winkel abduziert; fiedelbogenartige Verkrümmung des Rückens mit der Konkavität nach oben. Bei Stoß gegen den Bauch Opisthotonus und Spasmus der Hinterbeine, der sich sehr langsam löst. Auf den Rücken gelegt vermag sich der Frosch aufzurichten. Seitliche Verbiegung der Wirbelsäule. Vorderbeine spastisch abduziert neben dem Kopf in Augenhöhe. Bis

9. XII. 1918 sämtliche Muskeln schlaff gelähmt. Fibrilläres Muskelzucken. Klopfreiz löst keine Spasmen mehr aus, Nackenstreichen wurmartiges Verkrümmen des Körpers.

3 Uhr p. m. Keine fibrillären Muskelzuckungen mehr. Reflexe erloschen. Gedunsenes Aussehen.

3^{45} Uhr p. m. Sektion: Magen und anschließende Darmpartie mit blutigschleimigem Inhalt gefüllt. Magenschleimhaut sammetartig gedunsen und gerötet.

Versuch 22.

9. XII. 1918. 30 g schwere Eskulente bekommt

3 Uhr p. m. 6 mg N-azetyl-colchinol-methyläther = 0,2 mg auf 1 g.

3^{30} Uhr p. m. Kriechende, schleifende Bewegungen.

3^{45} Uhr p. m. Bei Berührung wurmartiges Verkrümmen des Körpers nach der berührten Seite zu; Tier bleibt in dieser Stellung noch einige Minuten. Sonst keinerlei Bewegungen auszulösen. Auf Klopfreiz keine Reaktion. — Frustrane Abwehrbewegungen, die nach einiger Zeit wie eingeübt ablaufen.

10. XII. 1918. Hinterbeine im Hüftgelenk spastisch abduziert in gestrecktem Winkel. Tetanus deutlich durch Klopf- und Berührungsreiz auszulösen.

11. XII. 1918. Tier sitzt wieder in Hockstellung mit angezogenen Beinen. Spastischer Gang mit ausgesprochener Ataxie. Hinterbeine werden nach rückwärts schräg oben gestreckt.

15. XII. 1918. Keine Ataxie mehr. Geringer Spasmus der Hinterbeine.

Ich füge zunächst auch für die anderen geprüften Stoffe Beispiele je eines besonders bezeichnend verlaufenen Versuches an und lasse dann die gesamten Dosierungsfeststellungen in einer Tabelle geordnet folgen:

Versuch 30.

25. I. 1919. 30 g schwere Eskulente bekommt

6 Uhr p. m. 6,0 mg N-azetyl-jod-colchinol = 0,2 mg auf 1 g.

26. I. 1919. Bewegungen verlangsamt. Beim Aufheben des Frosches werden die Zehen der Hinterfüße spastisch gespreizt. Kurze unbeholfene Sprünge.

Versuch 9.

30. XI. 1918. 30 g schwere Eskulente bekommt

3^{30} Uhr p. m. 10 mg N-azetyl-colchinol = 0,3 mg auf 1 g.

3^{50} Uhr p. m. Muskelperistaltik, welche die Extremitäten entlangläuft und durch äußere Reize in keiner Richtung beeinflußt wird. An den Füßen macht sie choreaartigen Eindruck. Alle diese Erscheinungen des Muskelwogens beginnen erst in der Lendenmuskulatur. Vordere Muskulatur zeigt erst auf Berührungsreize ähnliches Muskelwogen.

5 Uhr p. m. Nackenreflex erloschen. Sitzt schlaff gebückt, mit eingezogenen Extremitäten.

1. XII. 1918. Auf Klopfreiz deutlicher Tetanus in den Zehen der gebeugten Hinterbeine. Starre der Rückenmuskulatur. Opisthotonus. Vorderbeine rigid in Klammerstellung; sie werden beim Wieder-auf-den-Bauch-legen nicht benützt.

2. XII. 1918. Tetanus wird nicht mehr unterbrochen. Auf Klopfreiz reagieren nur noch die Zehen der Hinterfüße durch Strecken. Bis

8. XII. 1918. Tot.

Versuch 35.

28. I. 1919. 30 g schwere Temporarie bekommt

6 Uhr p. m. 1,5 mg Colchinol-methyläther = 0,1 mg auf 1 g.

29. I. 1919. 11 Uhr a. m. Opisthotonus. Beine spastisch adduziert. Frosch ist unfähig, sich aufzurichten.

31. I. 1919. Spastische Bewegungen der Hinterbeine. Fortdauern der Opisthotonus.

1. II. 1919. Blitzartiges spastisches Spreizen der Beine beim Berühren des Tieres und bei Klopfreiz.

2. II. 1919. Tot.

Tabelle.

Versuch Nr.	Froschgewicht g	Dosis mg	Dosis pro 1 g mg	Bemerkungen
		Colchicëinamid (Temperatur 8—10° C).		
13	30	3	0,1	überlebt.
17	40	9	0,2	»
14	30	9	0,3	tot nach 9 Tagen.
18	30	12	0,4	» » 5 »
15	30	15	0,5	interkurrent gestorben.
21	50	25	0,5	tot nach 3 Tagen.
		Temperatur 16—18° C.		
19	30	12	0,4	tot nach 1 Tag.
19b	50	20	0,4	» » 4 Tagen.
20	50	25	0,5	» » $^1/_2$ Tag.

Versuch Nr.	Frosch-gewicht g	Dosis mg	Dosis pro 1 g mg	Bemerkungen
		N-azetyl-jod-colchinol (Temperatur 6–9° C.).		
29	40	4	0,1	überlebt.
30	30	6	0,2	»
31	50	15	0,3	»
32	60	24	0,4	»
34	80	48	0,6	»
		N-azetyl-colchinol (Temperatur 8—10° C.).		
7	80	6	0,075	überlebt.
8	100	10	0,1	tot nach 3 Tagen.
10	25	13	0,2	» » 5 »
9	30	10	0,3	» » 8 »
11	30	20	0,4	» » 3 Stunden.
8a	20	10	0,5	» » wenigen Stunden.
		N-azetyl-colchinol-methyläther (Temperatur 8—10° C.).		
22	30	6	0,2	überlebt.
23	30	12	0,4	tot nach $^1/_2$ Tag.
		Colchinol-methyläther (Temperatur 6—9° C.).		
35	30	1,5	0,1	tot nach 4 Tagen.
36	30	3	0,2	interkurrent gestorben.
37	30	4,5	0,3	tot nach 1 Tag.
38	40	8	0,4	» » 1 »

Versuchsergebnisse am Frosch.

Nach der Toxizität für den Frosch ordnen sich die Präparate in folgender Weise:

	Tödliche Grenzdosis
N-azetyl-colchinol	0,075—0,1 mg pro Gramm
Colchinol-methyläther. . . .	0,01—0,2 » » »
N-azetyl-colchinol-methyläther	0,2—0,4 » » »
Colchicëinamid	0,2—0,3 » » »
N-azetyl-jod-colchinol . . .	>0,6 » » »

Übereinstimmend mit den früheren Untersuchern steigerte, wenigstens bei dem Colchicëinamid, das ich daraufhin untersuchte, höhere Temperatur die Schnelligkeit der tödlichen Wirkung. Es ist aber fraglich, ob das mehr ist als eine Bestätigung der auch sonst bei anderen Anlässen beobachteten verminderten Resistenz des Frosches in der Wärme.

Die greifbarste Wirkung beim Frosche ist, wie beim Colchicin, die am Zentralnervensystem. Den untersuchten Derivaten gemeinsam ist der Effekt erhöhter Reflexerregbarkeit d. i. der Strychninwirkung. Aber das klinische Bild im einzelnen ist für jedes Präparat ein verschiedenes, offenbar je nach dem Hinzutreten von veratrinartigen Muskelerscheinungen.

Die Wirkungen des Colchicëinamids stimmen mit den von Rüssemeyer beobachteten überein. Nach seiner Verabreichung ist der Körper, nach vorübergehender schlaffer Lähmung mit krebsartigen Abwehrbewegungen der Vorderbeine, mit angelegten Hinterbeinen spastisch fiedelbogenartig verkrümmt mit der Konkavität nach oben. Nackenstreichen löst wurmartiges Verkrümmen des Körpers aus.

Das N-azetyl-jod-colchinol hat die geringste Wirkung. Die Bewegungen werden da unbeholfen, die Zehen der Hinterbeine sind spastisch gespreizt.

Beim N-azetyl-colchinol reagiert das Tier zunächst mit schlaffer Lähmung, dann kommen Spasmen hinzu; nach 2—3 Tagen stellt sich ein ununterbrochener Tetanus von tage-, ja wochenlanger Dauer ein.

Die Wirkungen des N-azetyl-colchinol-methyläthers beginnen mit frustranen Abwehrbewegungen des Frosches. Der Körper wird wurmartig verkrümmt. Dann kommen spastische seitliche Abduktion der Hinterbeine und manchmal kurzdauernder Tetanus hinzu. Diese Ermittelungen stimmen mit denen Rüssemeyers gut überein, ebenso meine tödliche Grenzdosis (0,2—0,4 mg) mit der von ihm bestimmten (0,32 mg auf 1 g).

Für den Colchinol-methyläther ist — neben ausgeprägtem Opisthotonus — blitzartiges spastisches Spreizen der Hinterbeine nach der Seite auf Klopfreiz hin charakteristisch.

Außer diesen Nerven- und Muskelwirkungen, die nach den früheren Untersuchungen auch für die neu untersuchten Substanzen nichts Überraschendes boten, fand sich indessen bei manchen Tieren auch eine Magendarmwirkung ganz ähnlich der Darmwirkung des Colchicins, wie sie bisher nur am höheren Wirbeltier beobachtet worden ist. Sie stellte sich bei den Fröschen Nr. 19a, 21 (Colchicëinamid), 8 (N-azetyl-colchinol), 37, 38 (Colchinol-methyläther) ein und betraf besonders den Magen. Vom Darm war stets nur das Duodenum in seinem obersten Teile betroffen. Magen und Darmschleimhaut waren rosig verfärbt, sammetartig gedunsen, und manchmal war der abgesonderte Schleim blutig tingiert. Von einem Falle (Versuch 21) gebe ich den mikroskopischen Befund, durch den die Lähmung der

Darmkapillaren als Grundlage des makroskopischen Bildes aufgezeigt wird:

In der Tunica propria, besonders unter dem Epithel auftretend, zahlreiche erweiterte, dicht mit Blutkörperchen gefüllte Kapillaren. Auch die Kapillargefäße der Submucosa erweitert und dicht gefüllt. Überall Austritt von Blutkörperchen in das umgebende Gewebe wie in das Darmlumen.

Da sich die kernhaltigen roten Blutkörperchen in den angefertigten Mikrophotogrammen nur ungenügend abheben, werden diese Befunde besser durch die beiden Zeichnungen von Magen- und Darmschnitten erläutert (Abb. 1 und 2 auf Tafel).

B. Versuche mit Katzen.

Colchicëinamid und N-azetyl-colchinol-methyläther sind bereits von Rüssemeyer an der Katze geprüft worden. Er hat die tödliche Grenzdosis für beide zwischen 8,9—10,7 bzw. 5—17,5 mg pro Kilogramm bestimmt und die Übereinstimmung der Krankheitserscheinungen mit denen des Colchicins selbst festgestellt.

Ich gebe zunächst Beispiele der Versuchsprotokolle über die von mir neu untersuchten Derivate und dann die Tabelle der Dosierungsergebnisse.

Versuch 28.

24. I. 1919. 2020 g schwere Katze.
7 Uhr p. m. 40 mg N-azetyl-jod-colchinol, d. i. 20 mg auf 1 kg.
Ohne pathologischen Befund.

Ebenso wirkungslos war die Injektion von 50 mg Jodcolchinol auf 1 kg.

Versuch 2.

20. XI. 1918. 2530 g schwere Katze.
11^{30} Uhr a. m. 25 mg N-azetyl-colchinol = 10 mg auf 1 kg.
Ohne Befund bis
3^{30} Uhr p. m. Katze sitzt in gekrümmter Haltung und mit gesenktem Kopf. Sie erbricht unter heftigem Würgen wenig schleimigen grauweißen Mageninhalt. Das Bewußtsein ist nicht getrübt; beim Umsetzen in einen anderen Kasten zeigt sich das Tier lebhaft und macht Abwehrbewegungen.
4^{15} Uhr p. m. Entleert dünnflüssigen, schleimigen Stuhl und erbricht nach heftigem Würgen schaumigen Mageninhalt. Das Tier liegt hinterher ruhig auf der Seite, ohne Konvulsionen.
10 Uhr p. m. Haltung geduckt, keine Schmerzäußerung.
23. XI. 1918. 9 Uhr a. m. Wird in gekrümmter Seitenlage tot gefunden (noch warm).

Versuch 3.

23. XI. 1918. 2030 g schwere Katze.

11 ^{50} Uhr a. m. 16 mg N-azetyl-colchinol = 8 mg auf 1 kg subkutan.

2 ^{45} Uhr p. m. Sitzt geduckt mit gesenktem Kopf.

4 ^{45} Uhr p. m. Vorübergehend würgende Bewegungen des Kopfes. Kein Erbrechen. Breiiger Stuhl. Kurzes konvulsives Zittern des Leibes. Seitdem ohne Befund.

Versuch 1.

22. XI. 1918. 3430 g schwere Katze.

11 ^{30} Uhr a. m. 35 mg Colchinol-methyläther subkutan, d. i. 10 mg auf 1 kg.

Geringe Schmerzäußerung bei der Injektion.

Seitdem ohne Befund.

Weitere Versuche mit 12, 20 und 40 mg pro Kilogramm verliefen nicht anders. Keine dieser Gaben von Colchinol-methyläther führte zum Tode oder auch nur zu merklichen Wirkungen am Magen-Darmkanal oder anderen Organen.

Tabelle.

Versuch Nr.	Katzengewicht kg	Dosis mg	Dosis pro 1-kg mg	Bemerkungen
		N-azetyl-jod-colchinol.		
28	2020	40	20	überlebt.
33	2020	100	50	»
		N-azetyl-colchinol.		
3	2030	16	8	überlebt.
2	2530	25	10	tot nach 20 Stunden.
		Colchinol-methyläther.		
1	3430	35	10	überlebt.
4	1900	24	12	»
5	1900	40	20	»
27	2020	80	40	»

Versuchsergebnisse an der Katze.

Von den drei neu untersuchten Körpern steht der Toxizität nach obenan das N-azetyl-colchinol. Der Methyläther und das Jodderivat wurden auch in hohen Dosen gut und ohne Reaktion vertragen. Zur Injektion höherer Dosen stand uns nicht genügend Substanz zur Verfügung.

Das Wirkungsbild des N-azetyl-colchinols gleicht genau dem für das Colchicin beschriebenen: Erbrechen und dünnflüssige Entleerungen bei bis gegen das Ende ungetrübtem Bewußtsein.

Genau die gleichen Wirkungen hat nun auch Rüssemeyer für die beiden von ihm an der Katze untersuchten Colchicinderivate beschrieben. Auch Colchicëinamid und N-azetyl-colchinol-methyläther töten Katzen unter den Erscheinungen des »resorptiven« Brechdurchfalls.

Die Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen ist beim N-azetyl-colchinol kürzer (etwa 4 Stunden) als selbst bei hohen Colchicindosen. Auch beim Colchicëinamid und bei seinem Methyläther hatte Rüssemeyer eine solche Verkürzung — dort betrug die Latenzzeit sogar nur knapp 2 Stunden — festgestellt.

Innerhalb der ersten der beiden Reihen, die einleitend für die Colchicinderivate früherer und meiner eigenen Untersuchungen aufgestellt worden sind, hat schon Führer auf die bemerkenswerte Änderung der Wirkung mit den vorgenommenen Konstitutionsänderungen hingewiesen. Er kam zu dem auffälligen Ergebnis, daß an der Katze die Entmethylierung allein (Colchicëin) eine außerordentliche Wirkungsabschwächung bedingt, eine hinzutretende Desazetylierung (Trimethylcolchicinsäure) die Wirkung dann wieder erheblich steigert und endlich die neuerliche Methylverätherung dieses azetylfreien Produktes (Trimethylcolchicëinsäuremethyläther) die Wirkung noch höher treibt, so daß sie für diesen Körper nur 5 mal schwächer ist als die Wirkung des Colchicins selbst. Rüssemeyer hat diese Reihe dann ergänzt, indem er zeigte, daß Colchicëinamid doppelt so schwach wirksam ist als der Trimethylcolchicëinmethyläther, dieses stärkste der von Führer geprüften Derivate. Für diese erste Reihe würden sich also die Glieder ihrer Wirkungsstärke nach in folgender Reihenfolge anordnen:

Colchicin > Trimethylcolchicëinsäuremethyläther > Colchicëinamid >
oder = Trimethylcolchicinsäure > Colchicëin,

eine Reihenfolge, die einer Abnahme der Wirkung von einer tödlichen Dosis von 0,5—1 mg pro Kilogramm bis zu einer Stufe entspräche, auf der selbst 12,5 mg pro Kilogramm noch ganz symptomlos vertragen werden.

Für die zweite Reihe hat schon Rüssemeyer an Hand des Methylcolchinols die zunächst überraschende Feststellung gemacht, daß die wesentlich weitergehende Strukturveränderung keineswegs eine entsprechend stärkere Veränderung der Wirkungsintensität bedingen muß.

Meine Beobachtungen am N-azetyl-colchinol selbst bestätigen das. Indessen wirken die einzelnen Änderungen dieses Moleküls in ganz anderer Richtung als die analogen Prozeduren innerhalb der ersten Reihe. Die Wirkungslosigkeit des Jodderivats kann aus seiner schlechten Löslichkeit verstanden werden. N-azetyl-colchinol ist etwa 10mal ungiftiger als Colchicin, d. h. genau so wirksam wie das Colchicëinamid aus der ersten Reihe. Seine Methylverätherung nun aber, die freilich an einer anderen aromatischen Hydroxylgruppe vor sich geht, bewirkt keine merkliche Wirkungssteigerung wie die der Trimethylcolchicinsäure. Ob überhaupt eine Verstärkung oder gar eine Schwächung eintritt, ist bei dem breiten Spielraum, den Rüssemeyers Bestimmung gelassen hat (zwischen 5 und 17,5 mg pro Kilogramm), nicht anzugeben. Die Desazetylierung hat in dieser Reihe gleichfalls die umgekehrte Wirkung, wie sie etwa bei einem Vergleich von Colchicëin und Trimethylcolchicinsäuremethyläther sich darstellt. Der analoge Übergang vom N-azetyl-colchinol zum Colchinol-methyläther ist von einer wesentlichen Abschwächung der Wirkung gefolgt. Man erhält hier also nach der Wirkungsstärke eine Reihenfolge:

Colchicin > N-azetyl-colchinol > N-azetyl-colchinol-methyläther > Colchinol-methyläther bzw. N-azetyl-jod-colchinol.

Bereits Rüssemeyer hat bei seinen beiden Substanzen die Kenntnis der Magendarmwirkung durch Sektion und histologische Untersuchung vertieft und beide Male das typische Bild der Kapillarvergiftung aufgedeckt.

Auch die Darmwirkung des N-azetyl-colchinols beruht nach meinen Versuchen auf einer Kapillarlähmung; es folgen Auszüge eines Sektionsprotokolls und Schilderung des mikroskopischen Untersuchungsbefundes:

Versuch 2.

23. XI. 1918. 10^{45} Uhr a. m. Sektion: Totenstarre eingetreten. Lunge gleichmäßig rosig, auffallend überlagernd. Dickdarm und Magen von graugrüner normaler Farbe, Dünndarm rosig, Gefäße stark gefüllt, Niere sehr scharf gezeichnet, Papillen gerötet. Leber dunkel, ohne auffällige Zeichnung. Ebenso Milz. — Lungengewicht 24 g = 10 g pro Kilogramm.

Im Magen himbeerfarbene Flüssigkeit. Die Magenschleimhaut vom Ösophagus aus zunehmend hyperämisch. Starke Hyperämie beginnt mit scharfer Grenze hinter dem Antrum pylori in Gestalt fleckiger diffuser Rötung ohne Hervortreten größerer oder kleinerer Gefäße. Am schärfsten ist die Rötung, die dort einen gleichmäßigen Ton wie etwa den einer granulierenden Wunde hat und nur durch scheinbar aufgelegte membran-

artige Stellen zuweilen eine graulila Marmorierung erhält, an der Seite der Curvatura maior. Mit ziemlich scharfer Grenze findet sich vor dem Eintritt in den Pylorus an der großen Kurvatur ein Dreieck von wesentlich dunklerer Rotfärbung, das durch sehr ausgedehnte kleine, aber gehäufte Hämorrhagien schwarzrot marmoriert ist. Hinter dem Pylorus keine Hyperämie mehr. — Etwa in der Mitte des Dünndarms ist über eine große Strecke weg der Darminhalt sanguinolent, so daß eine graulila Himbeersaftbeschaffenheit resultiert. Das Duodenum ist frei von Hyperämie. Etwa 10 cm tiefer beginnt die erste und bedeutend hyperämische Stelle. Von da häufen sich derartige Stellen, die jedoch sämtlich nur schwache, leicht gerötete Flecke ausmachen. Im Dickdarm, vor allem im Colon ascendens schöne große tiefrote Marmorierung. Ebenso ist das Ende des Wurmfortsatzes besonders reich mit solchen Stellen besetzt.

Mikroskopische Untersuchungen: Magen, Fundus, Haematox.-Eosinfärbung. In der Epithelschicht, vor allem auf der Höhe der Zotten, reichlich erweiterte Gefäße, freilich nicht in der ganzen Ausdehnung des Schnittes, sondern inselhaft, dort aber größere Bereiche einnehmend. An einer Stelle nimmt die kapilläre Hyperämie den ganzen Bereich einer dreilappigen Furche ein. — In der van Gieson-Färbung treten die hyperämischen Stellen noch deutlicher hervor.

C. Versuche mit Colchicin.

Auch die in den vorstehenden Untersuchungen geprüften Colchicinderivate hatten wie bereits die beiden von Rüssemeyer untersuchten eine Übereinstimmung nicht nur im klinischen Wirkungsbilde an der Katze insofern erkennen lassen, als sie unter den Symptomen eines schweren und äußerst quälenden Brechdurchfalls, der auf resorptivem Wege nach durchgehends subkutaner Darreichung zustande kam, zum Tode führten, sondern auch in der histologischen Analyse erwiesen sich die beobachteten Wirkungen als unter sich und mit den Rüssemeyerschen Beobachtungen übereinstimmend. Für alle diejenigen Colchicinderivate, die zu dem genannten Symptomenbild führen — und das sind alle diejenigen, die überhaupt in den zu Gebote stehenden Dosen wirksam waren — läßt sich aus der Sektion von Magen und Darm und aus der mikroskopischen Prüfung des Intestinaltraktus das Bild der Kapillarlähmung demonstrieren, das eine befriedigende Erklärung der Gesamtwirkung am Säugetier ermöglicht.

Schon Rüssemeyer hat nach diesen Beobachtungen mit Colchicëinamid und Methylcolchinol vermutet, daß auch der Symptomenkomplex der Grundsubstanz, des Colchicins selber, auf diesen Wirkungsmechanismus der resorptiven Kapillarvergiftung zurückzuführen sei. Es war daher geboten, diese von verschiedenen Seiten her dem gleichen Punkte zustrebenden Vermutungen Führers und Rüssemeyers durch

ein unmittelbar auf die nähere Analyse der Darmerscheinungen gerichtetes Studium zu bestätigen.

Daher habe ich mit einem reinen Colchicinpräparat, das ich gleichfalls der Freundlichkeit von Herrn Prof. Windaus verdanke, eine Reihe von Versuchen angestellt, über deren Dosierung und Ausgang die folgende Tabelle Auskunft gibt:

Tabelle.

Versuch Nr.	Gewicht g	Dosis mg	Dosis pro kg mg	Bemerkungen
12	—	—	1	tot nach > 40 Stunden.
6	3430	3,5	1	» » > 20 »
24	2110	3,1	1,5	» » > 14 »
25	2500	3,75	1,5	» » > 16 »
26	1400	2,2	1,5	» » > 23 » [1].

Der Sektionsbefund und seine mikroskopische Verfolgung entsprachen in allen diesen Fällen der Erwartung. Das folgende ausführliche Versuchsprotokoll, das ich aus der Reihe der gleichsinnig ausgefallenen auswähle, läßt dies am deutlichsten erkennen:

Versuch 24.

13. XII. 1918. 2110 g schwere Katze.

8 Uhr p. m. 3,1 mg Colchicin, d. i. 1,5 mg auf 1 kg.

14. XII. 1918. 8 Uhr a. m. Das Tier wälzt sich konvulsivisch am Boden. Wenig breiiger Stuhl.

10 Uhr a. m. Liegt röchelnd auf der Seite. Chloroformnarkose. Sektion: Magen und Darm sind von außen graulila verfärbt in ihrer ganzen Ausdehnung. In Magen und Duodenum zahlreiche Tänien. Im Magen wenig blutig-schaumige Flüssigkeit. An der Seite der Curvatura maior beginnend fingerbreit hinter dem Eingang zum Ösophagus bis fingerbreit vor das Antrum pylori sich erstreckend ein großer hämorrhagischer Fleck von dunkelburgunderroter Färbung. Übrige Magenschleimhaut blaßrosig. Im Duodenum, sofort hinter dem Pylorus beginnend, auf etwa 10 cm hin sich erstreckend rötlich marmorierte Verfärbung der sammetartig gedunsenen Schleimhaut; diese Verfärbung ist am deutlichsten hinter dem Pylorus und klingt dann ab. Dann eine Strecke lang Dünndarmschleimhaut blaßrosig. Etwa 30 cm hinter dem Pylorus viele sehr kleine violettrötliche Flecke. Dünndarm dann wieder blaßlilarosig, sammetartig gedunsen, bis etwa 20 cm vor der Ileocöcalklappe. Dort beginnt die Schwellung

1) Bei diesem letzten Versuch, in dem die Wirkung auffallend schwach ist, ist eine ältere, wohl z. T. zersetzte Colchicinlösung verwendet worden.

dicker zu werden, und vereinzelt finden sich linsengroße Schleimhautdefekte von unregelmäßiger Umrandung. 8 cm vor der Ileocöcalklappe beginnt ein 1 cm breites himbeerfarbenes Band, das an seinen Rändern deutlich über die übrige Schleimhaut hervorragt und sich bis zur Ileocöcalklappe erstreckt. Im Rectum ist die gesamte Schleimhaut dunkelburgunderrot marmoriert. — Im letzten Teile des Dünndarms schleimig-breiiger, faseriger Darminhalt. Darminhalt des Rectums schwarz gefärbt.

Der Sektionsbefund der übrigen Versuchstiere zeigte, daß regelmäßig der am Pylorus anschließende Teil des Duodenums und der vor der Ileocöcalklappe gelegene Teil des Jejunums besonders stark verändert waren. Es fanden sich da immer linsen- bis pfenniggroße rosa oder auch dunkler verfärbte Flecke, die sammetartig gedunsen und deutlich von der Umgebung abgehoben waren. Nur bei Versuch 12, d. i. im Falle der absolut niedrigsten Colchicindosis, wo auch die tödliche Wirkung am spätesten eintrat, war die gesamte Schleimhaut von Duodenum und Jejunum nur sammetartig gedunsen und rosa verfärbt, ohne daß es zur Ausbildung deutlich hervortretender Flecken gekommen wäre.

Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung (Versuch 6, 12, 24; Magenfundus, Duodenum, Jejunum) war überall dasselbe: In der Tunica propria unter der Schleimhaut massenhaft Knäuel von dicht mit Blutkörperchen gefüllten Kapillaren. Besonders deutliche Hyperämie und Erweiterung der Kapillaren auf der Höhe der Zotten. Viel häufiger als in einem normalen Darmschnitt ist die ganze Kontinuität einer Schlinge, ja sogar eines Netzes getroffen. In der Submucosa nur vereinzelte dichter gefüllte Blutgefäße (vgl. dazu die Abb. 3 [Magenschleimhaut] und 4 [Schleimhaut des Duodenums], beide von Katze 24).

Damit sind die Vermutungen und mittelbaren Versuchsergebnisse Führers bestätigt, und die unmittelbaren von Rüssemeyer mit Derivaten des Colchicins erhobenen Befunde erweitert worden. Die Wirkung des Colchicins spielt sich nach dem Mechanismus einer resorptiven Kapillarlähmung ab, deren deutlichster Ausdruck, wie stets, im Kapillarbereich der Magen- und Darmwand in typischen pathologisch-histologischen Bildern aufzufinden ist.

Trotz dieser Feststellung des Wesens der tierexperimentell greifbaren Colchicinwirkung bleibt doch die Frage nach den Grundlagen der therapeutischen Colchicinwirkung zunächst noch offen. Schon von jeher bedeutete diese Frage eine ungelöste Schwierigkeit des Colchicumproblems. Seit der Einführung des Colchicums in die Schulmedizin

(1763) standen sich die Beobachtungen am normalen Versuchsobjekt und am kranken Menschen ohne verbindendes Glied gegenüber. Der Wissenschaftler (Stöerck 13) hatte damals zuerst in Selbstversuchen eine harntreibende Wirkung der Colchicumzubereitungen zu beobachten geglaubt und daraufhin die Droge der Klinik als ein Diureticum an die Hand gegeben. Der reine Praktiker hingegen, der ehemalige Offizier Husson, verwendete, unbekümmert um jene etwa gleichzeitigen Angaben der Wissenschaft, Colchicumsamen und -wurzeln

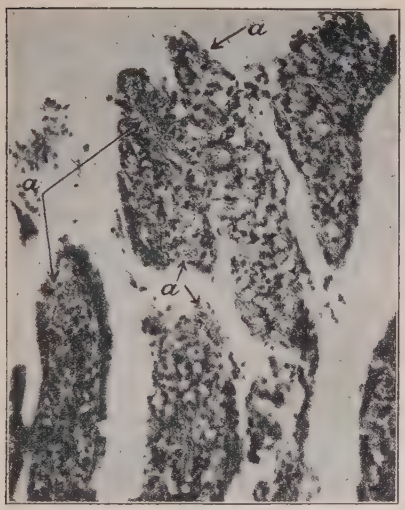

Abb. 3.

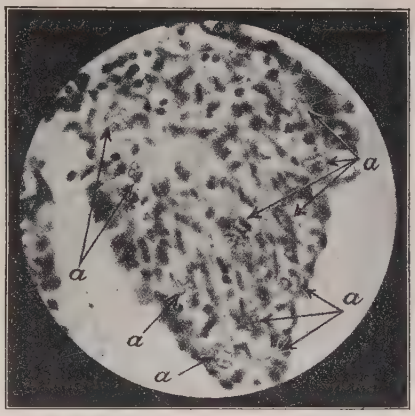

Abb. 4.

Abb. 3. Schleimhaut des Magenfundus. Abb. 4. Schleimhaut des Duodenums. Beides von Katze 24 (Colchicin). Hämatox.-Eosinfärbung; Aufnahme mit Gelbfilter. Vermehrte und strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllte Kapillaren, besonders dicht unter dem Epithel, z. B. bei *a*, aber auch an vielen anderen Stellen.

in seiner »Eau médicinale« zu seinen erfolgreichen Wunderkuren bei Gicht und Rheumatismus. So ist es bis heute geblieben. Das geht am besten aus der Unsicherheit hervor, mit der Führer, der letzte Erforscher des Colchicumproblems, die Frage nach den klinischen Brauchbarkeitskriterien von Colchicinderivaten beantwortet. Indem er die zum Teil wesentlich höhere Dosis hervorhebt, in der die von ihm geprüften Colchicinabkömmlinge ihre Wirkungen im Tierversuch entfalten, meint er, daß diese »zum Teil viel weniger giftigen Derivate« sich zur versuchsweisen Verwendung bei der Gichtbehandlung empfehlen könnten. Gerade er also, der das Verdienst hat, die Mut-

maßung der Kapillargiftnatur für die Magendarmwirkung des Colchicins zuerst ausgesprochen zu haben, betrachtet diese Wirkung als eine für die Gichtbehandlung irrelevante und damit für die Anwendung am Menschen störende Nebenerscheinung. In der Tat haben ja auch frühere Betrachter des Colchicumproblems die therapeutische Wirkung des Colchicins als etwas von der toxicologischen bzw. tierexperimentellen Wirkungsweise scharf Getrenntes und Unabhängiges aufgefaßt und daher die Gichtwirkung z. B. in einem noch nicht experimentell erfaßten anästhetischen oder »narkotischen« Einfluß auf den Gichtkranken gesucht.

Nachdem nun aber durch meine Versuche die Kapillargiftnatur des Colchicins dargetan ist, erscheint es an der Zeit zu betrachten, ob nicht diese Feststellung etwa doch ein Bindeglied zwischen Laboratorium und Klinik bilden, nicht doch Zugänge zu einem Verständnis des therapeutischen Geschehens von dem im Tierversuch beobachteten aus eröffnen kann. Bei dieser Absicht kann an mehrerlei angeknüpft werden. Zunächst findet sich für die Gichttherapie häufig die Regel, daß die Colchicumdarreichung bis zu den ersten Darmerscheinungen des der Kur Unterworfenen fortgesetzt werden soll. Hierbei wird also die Dosis bis zur unteren Grenze einer toxikologisch feststellbaren Kapillarwirkung hochgetrieben. Das deutet schon darauf hin, daß die kapillarschädigende Wirkung des Colchicins vielleicht nicht so ganz außerhalb der therapeutischen Berechnungen gelassen wird. Ferner ergibt eine Betrachtung des Wesens der resorptiven Kapillargiftwirkung und der Ergebnisse ihres experimentellen Studiums, daß mit dem Effekt der Lähmung der kontraktilen Wandelemente an den Kapillaren der Magen- und Darmwand, die ein bei der Sektion besonders leicht zugängliches und aus physiologischen Gründen besonders dichtes Kapillargebiet ausmachen, nur ein Ausschnitt aus der gesamten Kapillarwirkung sinnfällig wird. Allerdings sind die gleichsinnigen Veränderungen in anderen Kapillargebieten des Körpers nicht immer mit gleicher Genauigkeit studiert worden, aber die Bearbeiter des Problems haben doch Kapillarveränderungen auch in anderen Organen, so z. B. an der Leber, Milz, Niere[1]) festgestellt. Und so ist von vornherein kein Grund anzunehmen, daß z. B. nicht auch in den Kapillarbereichen der Gelenke, also der Stätten der Gicht, die allerdings nicht so leicht zugänglich sind und bei Laboratoriumssektionen nicht so regelmäßig berücksichtigt zu werden pflegen wie die Bauchorgane, analoge Wirkungen zustande kommen.

1) Vgl. z. B. W. Heubner (5).

Hat man sich erst einmal von der Vorstellung einer völligen Unabhängigkeit der tierexperimentellen und der therapeutischen Colchicumwirkung freigemacht und durch die Beobachtung der Kapillargiftnatur des Colchicins auf den Verdacht hinleiten lassen, daß dieser Wirkungsmechanismus unmittelbar oder mittelbar in der Gichttherapie von Bedeutung sein könnte, so fallen in der Colchicinliteratur zwei sehr bemerkenswerte Beobachtungen auf. Einmal wollen Mairet und Combemale (8) nach Colchicindarreichung am Säugetier Veränderungen an den Gelenken selbst und ihrer Umgebung gesehen haben. Nach ihren freilich nicht sehr ausführlichen und nicht eingehend belegten Angaben handelt es sich um »Kongestionserscheinungen« an den Gelenkenden und um Hyperämien im benachbarten Knochenmark, Erscheinungen also, die sehr wohl dem mutmaßlichen Bild einer Kapillarwirkung an diesen Organen entsprechen können. Zweitens aber gibt es von H. Schulz sehr auffällige, wenn auch anscheinend wenig beachtete Schilderungen über die chronische Colchicumwirkung in Versuchen am Menschen. Er hat 8 gesunde Versuchspersonen, zum Teil viele Wochen lang, dreimal täglich mit steigenden Dosen von 20 bis 60 Tropfen einer 10fach verdünnten Colchicumtinktur behandelt. Die in Stoercks (13) Selbstversuchen besonders unterstrichenen Wirkungen an den Harnwegen traten nur verhältnismäßig inkonstant als Diurese, Polyurie oder Harndrang hervor. Eine Reihe anderer Erscheinungen, die mit etwas größerer Regelmäßigkeit beobachtet wurden, wie Herzklopfen, leichte Pulsfrequenzvermehrung, Kopfschmerz, Schmerzen in den Bulbi, sind für unsere Frage wenig verwertbar. Daß dagegen in seinen Versuchsprotokollen auffallend häufig Vermerke über Durchfall, Übelkeit, Brechneigung, Sodbrennen u. a. Magenbeschwerden zu finden sind, ist als Ausdruck der Magendarmsymptome der Kapillarwirkung nicht verwunderlich. Sehr bemerkenswert sind aber die mehr oder weniger regelmäßigen Erscheinungen von Zahnfleischempfindlichkeit und -blutungen, Schmerzen der Rachenwand beim Schlucken, Hautjucken und Hauteruptionen, die doch wohl einem Erklärungsversuch als Kapillarwirkungen an anderen Wirkungsstätten als Magen und Darm zugänglich sind. Und in gleicher Weise darf wohl auch das eigenartigste der in diesen Versuchen beobachteten Symptome zu deuten versucht werden, die reißenden Gelenkschmerzen, die zuweilen auch mit Symptomen eines Muskelrheumatismus verbunden an einer auffällig großen Zahl der Versuchspersonen mit bemerkenswerter Stärke und in augenfälliger Parallelität mit Unterbrechung und Wiederaufnahme der Colchicumdarreichung auftraten. Gerade im Zusammenhang mit diesen stark hervortretenden Gelenk-

symptomen am lebenden Menschen, die übrigens in abgeschwächter Form auch schon Mairet und Combemale an 8 menschlichen Versuchspersonen beobachteten und die zuvor schon häufiger als Begleiterscheinungen therapeutischer oder toxischer Dosen beschrieben worden sind — Stoerck: Gelenkreißen; Schroff: Muskelreißen; Böttern: Rheuma; Koller: Gesichtsreißen [1]) — ist allerdings einschränkend zu betonen, daß gerade Schulz bei der Nachprüfung der oben zitierten französischen Gelenkbefunde an Tieren ohne Ergebnis geblieben ist.

Ich habe nun, geleitet von dem oben dargelegten Gedankengange, daß die von mir studierte Kapillargiftwirkung doch vielleicht auch in der Gegend der Gelenke hervortreten könnte, bereits vor Kenntnis der Arbeiten von Schulz und von Mairet und Combemale bei allen meinen colchicinvergifteten Tieren außer dem Magendarmkanal stets auch eine Anzahl von Gelenken und von Gelenkenden der Knochen bei der Sektion mit untersucht. Ich möchte die Ergebnisse dieses Teils meiner Sektionen naturgemäß mit allem Vorbehalt behandeln, da sie nur Nebenbefunde außerhalb des eigentlichen Plans meiner Versuche darstellen, an einem geringen Material gewonnen sind und von vornherein auf unsicherem Boden stehen, solange die eingehende histologische Kontrolle und die Abgrenzung von histologischen Bildern unbehandelter Tiere fehlt. Ich möchte aber doch meine Befunde wiedergeben, da sie eine auffallende Ähnlichkeit mit denen Mairets und Combemales aufweisen:

Die Gelenkköpfe der Femura der colchicinvergifteten Tiere waren violett verfärbt mit deutlich rötlichem Schimmer in der Umgebung des Ansatzes des Ligamentum teres. Letzteres war in seinem Ansatz an der Gelenkpfanne blutig injiziert. Das Acetabulum selbst war ebenfalls violettrötlich verfärbt. Die Knorpelflächen der Kondylen des Femur waren violett verfärbt, desgl. der Köpfe beider Humeri. Das Knochenmark der aufgeschnittenen Epiphysen war in den fraglichen Knochenenden am Gelenk dunkelbraunrot tingiert. Die erwähnten Veränderungen fanden sich nur an diesen angegebenen Stellen. Die übrigen Gelenke der colchicinvergifteten Katzen unterschieden sich in nichts von denen gesunder Tiere.

Im mikroskopischen Befunde war nur der massenhafte Austritt von roten Blutkörperchen am Ligamentum teres in das Gewebe und in die umgebende Gelenkhöhle bemerkenswert. Die Kapillargefäße im Ligamentum teres und im Knochenmark waren wohl überall strotzend mit Blutkörperchen gefüllt, doch zeigte der Vergleich mit

1) Zitiert nach Jörns (7).

den Knochen gesunder Tiere, daß das noch nicht als pathologischer Befund angesprochen werden kann.

Vielleicht bietet der Gegensatz, der hier zwischen den makroskopischen Auffälligkeiten und den unbefriedigenden histologischen Erscheinungen besteht, eine Handhabe zur Erklärung des Widerspruchs zwischen Schulz und Mairet und Combemale. Ohne aus meinen Nebenbefunden irgend welche bindenden Schlüsse ziehen zu wollen, halte ich sie jedenfalls im Zusammenhang mit dem Stande des Gesamtproblems, wie es sich nach den übrigen Ergebnissen meiner Versuche darstellt, für hinreichend, um eine weitere Prüfung der Frage einer Kapillarvergiftung der Gelenkumgebung in Aussicht zu nehmen. Dabei wird selbstverständlich auch die Frage zu beachten sein, inwieweit andere Kapillargifte sich in ihren Angriffspunkten mit denen des Colchicins decken, bzw. inwieweit etwa eine für die Gichttherapie wesentliche Spezifität des Colchicins in einer besonderen lokalen Prädilektion der Kapillarlähmung, z. B. in bezug auf die Kapillaren der an den Gelenken beteiligten Organe zu finden ist. Versuche, die ich in dieser Richtung mit Arsen begonnen habe, haben einstweilen nur ein schwächeres Hervortreten des auffälligen Gelenkbildes beobachten lassen.

Zusammenfassung.

1. Das wichtigste Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen bildet der unmittelbare Nachweis der Kapillargiftnatur des Colchicins. Der Sektionsbefund des Verdauungskanals, die pathologisch-histologischen Bilder des Magens und Darms beweisen diesen Wirkungsmechanismus des Colchicins und erklären den Symptomenkomplex seiner Giftwirkung in ausreichender Weise. Die colchicinvergifteten Katzen sterben unter den schweren Folgeerscheinungen einer Lähmung im Kapillargebiet des Magen-Darmkanals; eine unmittelbar narkotische Wirkung des Colchicins kann nach der Beobachtung der bis zur Agone bei Bewußtsein bleibenden Tiere ausgeschlossen werden.

2. Wie das Colchicin wirken auch seine von Windaus gewonnenen, von uns untersuchten Derivate, soweit sie überhaupt in den zur Verfügung stehenden Dosen (zum Teil bis etwa zur hundertfachen Menge der tödlichen Colchicindosis geprüft) tödliche Wirkungen entfalten. Für Colchicëinamid und N-azetyl-colchinol-methyläther konnte Rüssemeyer, für das N-azetyl-colchinol ich selbst diesen Nachweis durch Sektion und histologische Prüfung liefern.

3. Die Kapillargiftwirkung der Colchicinderivate läßt sich auch am Frosch nachweisen. Die histologischen Bilder von Froschmagen und -darm lassen ebenfalls Reichtum an erweiterten Kapillaren und Extravasaten erkennen.

4. Die von mir an der Katze geprüften Colchicinderivate — N-azetyl-colchinol, N-azetyl-jod-colchinol, Colchinol-methyläther — stehen ebenso wie des ersteren von Rüssemeyer geprüfter Methyläther dem Colchicin in ihrer Struktur bereits recht fern. Die Ergebnisse ihrer Prüfung sind daher ein bemerkenswerter Beitrag zu der Frage des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Wirkung. Während nämlich nach Führer die dem Colchicin noch sehr nahe stehenden Derivate Colchicëin, Trimethylcolchicinsäure und deren Methyläther mindestens 5—10mal so schwach als dieses, zum Teil noch außerordentlich viel schwächer wirken, ebenso nach Rüssemeyer Colchicëinamid etwa 10—20mal schwächer, ist die Wirkung von Rüssemeyers Methyläther nicht wesentlich geringer als die etwa des Colchicëinamids, also bedeutend stärker als die anderer dem Colchicin sehr viel näher stehender Derivate. Das Gleiche zeigten meine Versuche für das N-azetyl-colchinol, das genau dieselbe Wirksamkeit besitzt wie das Colchicëinamid. N-azetyl-colchinol ist nun bereits ein recht einfaches Methoxy-phenanthrenderivat. Dennoch geht nach meinen Versuchen die colchicinartige Wirksamkeit erst verloren, wenn seine aromatische Aminogruppe entazetyliert wird. Innerhalb einer Reihe von sehr nahestehenden Derivaten bewirken also unbedeutende, nur die Seitenketten betreffende Veränderungen sehr weitgehende Abschwächungen der Wirkung, während umgekehrt die einschneidende Umwandlung des dritten Phenanthrenringes selbst die Colchicinwirkung nicht weiter verringert.

5. Am Frosch wirken alle geprüften Colchicinderivate stärker als das nur bei erhöhter Temperatur wirksame Colchicin selbst. Den Froschwirkungen fehlt qualitativ und quantitativ jede Parallelität zu den Wirkungen am Säugetier. Sie bestehen in strychnin- oder veratrinartigen Erscheinungen, die sich in wechselnder Weise mischen können. Das einzige Bindeglied zwischen Frosch und Säugetier bildet die bereits erwähnte, in den vorliegenden Untersuchungen zum ersten Male aufgedeckte Kapillarwirkung am Darme des Frosches.

6. Auf die therapeutische Wirkungsweise am Gichtkranken lassen auch die vorliegenden Beobachtungen keinen unmittelbaren Schluß zu. Sie machen aber immerhin eine narkotische Wirkung, mit der die

Gichtwirkung zuweilen in Beziehung gebracht wurde, unwahrscheinlich und zwingen zu einer Aufgabe der Auffassung von der Unabhängigkeit von experimenteller und klinischer Colchicinwirkung. Noch näher zu verfolgende Nebenbefunde unmittelbarer Kapillarwirkungen auch an den Gelenken und dem Knochenmark der Gelenkenden scheinen für die weitere Bearbeitung des Colchicinproblems eine Arbeitshypothese zu stützen, der zufolge nach den Gelenkwirkungen der Kapillargifte, insbesondere des Colchicins, zu fahnden wäre.

Literatur.

1. W. E. Dixon und W. Malden, Colchicine with special reference to its mode of action and Effect on bone-marrow. Journ. of Physiology Bd. 37, S. 50, 1908. — 2. H. Fühner, Über den toxikologischen Nachweis des Colchicins. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 365, 1910. — 3. Derselbe, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin und seine Derivate. Ebenda Bd. 72, S. 128, 1913. — 4. Derselbe und M. Rehbein, Untersuchungen über die Darmwirkungen des Colchicins. Ebenda Bd. 79, S. 1, 1916. — 5. W. Heubner, Über Vergiftung der Blutkapillaren. Ebenda Bd. 56, S. 378, 1907. — 6. Jacobj, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicumgift. Ebenda Bd. 27, S. 129, 1890. — 7. Jörns, Beiträge zur Kenntnis der Colchicumwirkung. Inaug.-Diss. Greifswald 1897. — 8. Mairet und Combemale, Recherches sur la toxicité de la colchicine. Compt. rend. de l'acad. des sc. Bd. 104, S. 439, 1887. — 9. Dieselben, Recherches sur le mode d'action de la Colchicine prise à dose thérapeutique et le mécanisme de cette action. Ebenda S. 515. — 10. Paschkis, Pharmakologische Untersuchungen über das Colchicin. Wien. med. Jahrbücher 1883, S. 257 und 1888, S. 569. — 11. Roßbach, Die physiologische Wirkung des Colchicins. Pflügers Arch. Bd. 12, S. 308, 1876. — 12. Rüssemeyer, Pharmakologische Untersuchungen in der Colchicinreihe. I. Inaug.-Diss. Göttingen 1918, in Arb. a. d. Pharmakol. Inst. in Göttingen 1918, E. Hofer, Göttingen 1919. — 13. Schulz, Ein Beitrag zur Kenntnis der Colchicumwirkung. Wien. med. Presse Bd. XXXVIII, S. 985, 1019, 1044 (1897). — 14. Stoerck, Beobachtungen von dem sicheren Gebrauch und Nutzen des Schierlings, Eisenhütleins und der Zeitlosen. Übersetzung 1765.

Erläuterung zu den Abb. 1 und 2 der Tafel.

Abb. 1. Schleimhaut des Magenfundus. Abb. 2. Schleimhaut des Duodenums. Beides von Frosch 21 (Colchicëinamid). Strotzend gefüllte und erweiterte Kapillaren und Austritt von roten Blutkörperchen in das Gewebe und ins Darmlumen.

Lebenslauf

Am 22. November 1889 wurde ich, HANS LIPPS, in Pirna a. d. Elbe geboren. Ostern 1900 bis Ostern 1909 besuchte ich das Gymnasium „zum Heiligen Kreuz“ in Dresden und studierte dann in München zwei Semester Architektur und Kunstgeschichte. 1910/11 diente ich beim 1. Kgl. Sächs. Leib-Grenadier-Reg. Nr. 100 und ging dann nach Göttingen, wo ich zunächst Philosophie und Naturwissenschaften studierte. Ostern 1912 wurde ich dort in die medizinische Fakultät eingeschrieben, promovierte im gleichen Jahre zum Dr. phil und bestand im Juni 1913 die ärztliche Vorprüfung. Während des Sommers 1914 studierte ich in Straßburg i. E. und war dann vier Jahre im Felde, meist als Truppenarzt. Ostern 1919 bestand ich die ärztliche Hauptprüfung und wurde unter dem 16. Juni 1919 approbiert.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

1.

2.

Lipps. Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.